

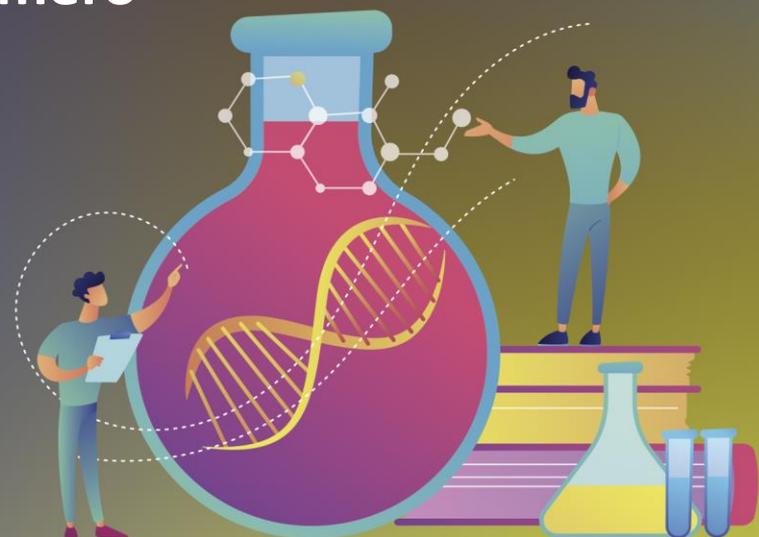
MEETING

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD ASPARAGINASA

Experiencia en la monitorización de la asparaginasa

M^a Micaela Viña Romero

ORGANIZA



¿Cómo actúa la asparaginasa?

ORGANIZA



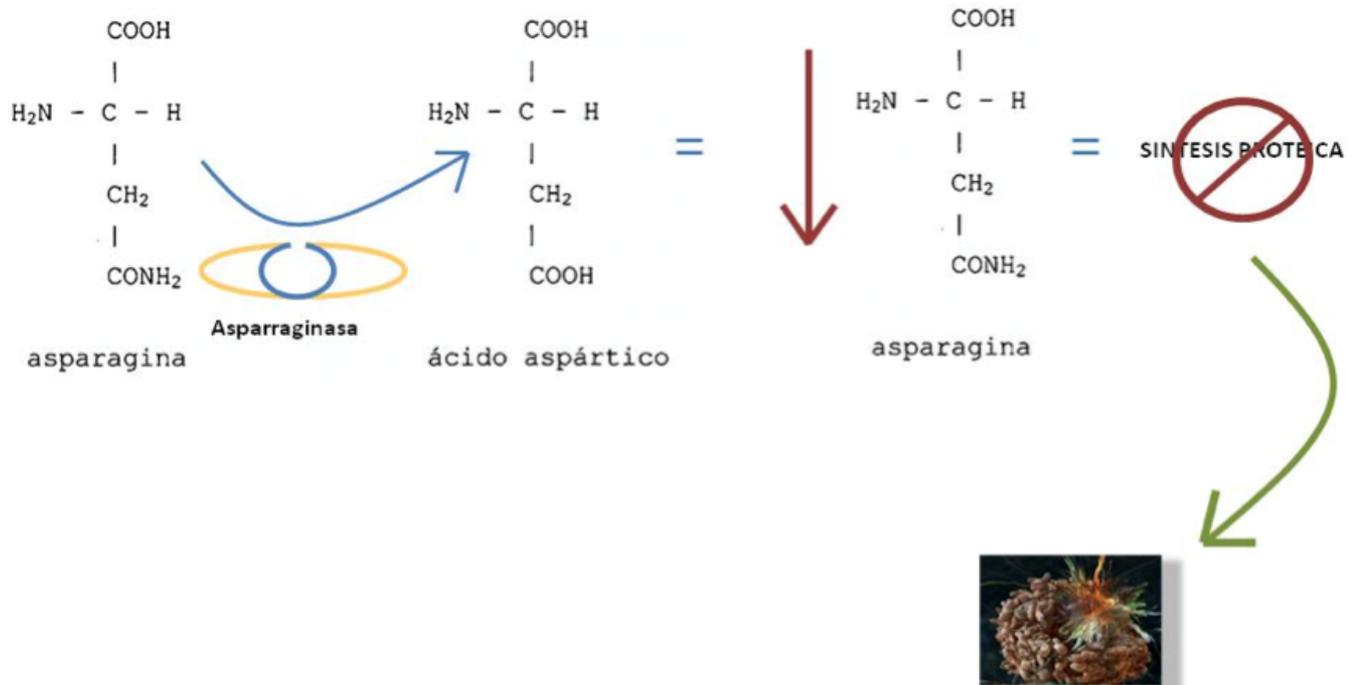
M E E
T I N G

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ASPARAGINASA





Mecanismo de acción: Se basa en la capacidad que tiene la L-asparaginasa en transformar L-asparagina en L-aspartico. La depleción extracelular de asparagina da lugar a una inhibición de la síntesis proteica en el linfoblasto = apoptosis. Por tanto, el objetivo terapéutico es **DEPLECIONAR** los niveles plasmáticos de asparagina.



ORGANIZA



M E E
T I N G

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ASPARAGINASA





Este mecanismo de acción ha resultado tan eficaz que L-ASPasa está considerada como uno de los mayores avances en el campo de la hematología

Ha permitido tasas de respuestas superiores al 70%, y que más del 90% de los pacientes muestren supervivencias superiores a los 5 años

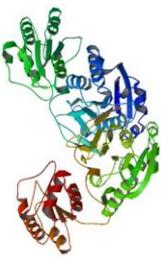
ORGANIZA



M E E
T I N G

**MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ASPARAGINASA**





Formulaciones de asparraginasa disponibles

	Línea de tratamiento	Dosis	Frecuencia
<i>E. coli</i> nativa	1º línea	5.000-10.000 UI/m ²	48-72 h
<i>Erwinia</i> nativa	2º línea	10.000-20.000 UI/m ²	48 h
<i>E. coli</i> pegilada	1º línea	1.000-1.250 UI/m ² 2.500 UI/m ²	Semana Una o 2 semanas

ORGANIZA

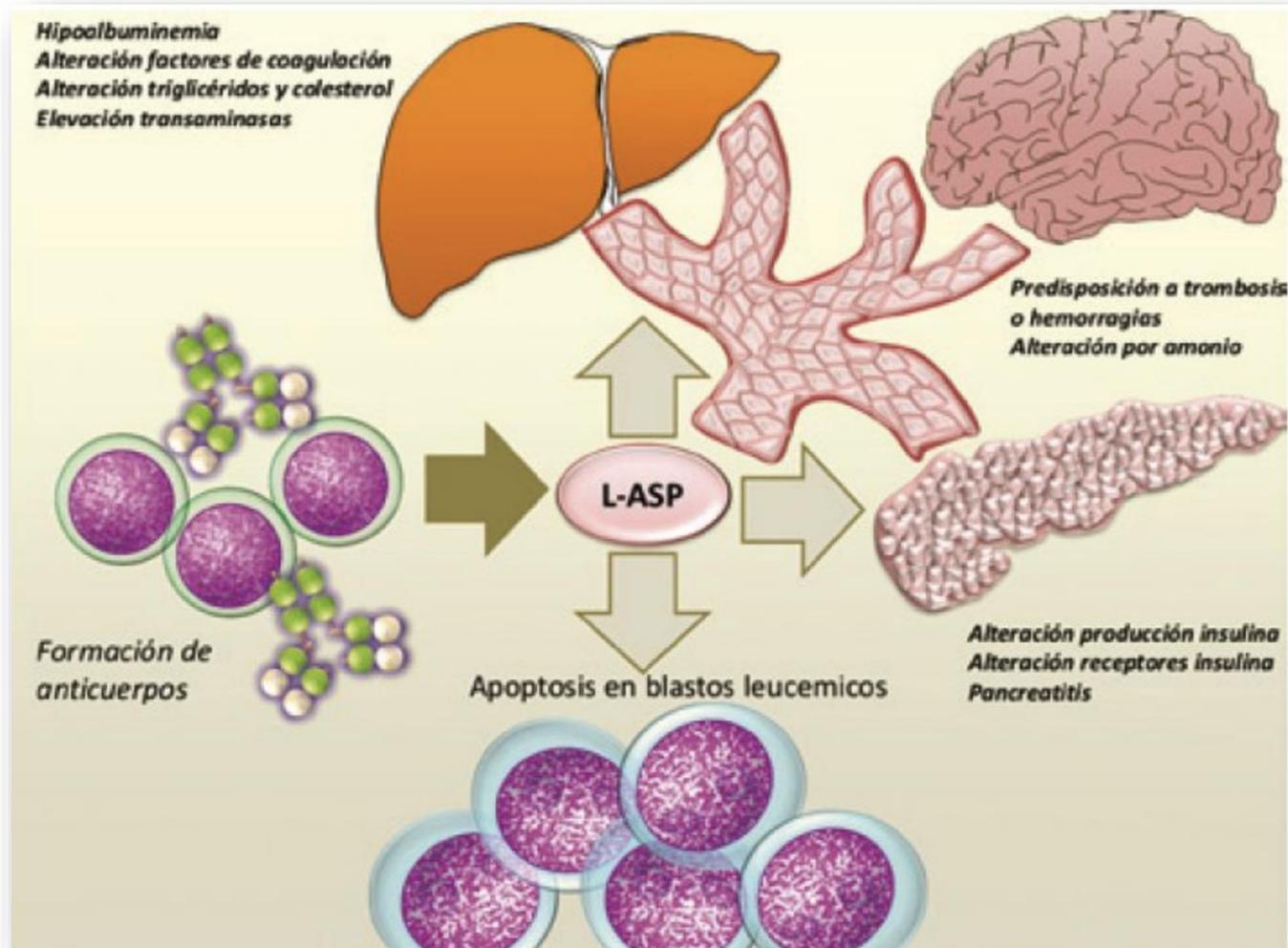


M E E
T I N G

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ASPARAGINASA



Inmunogenicidad

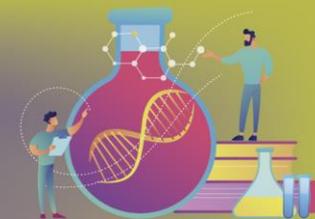


ORGANIZA

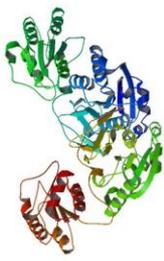


M E E
T I N G

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ASPARAGINASA



Factores condicionantes incidencia de hipersensibilidad



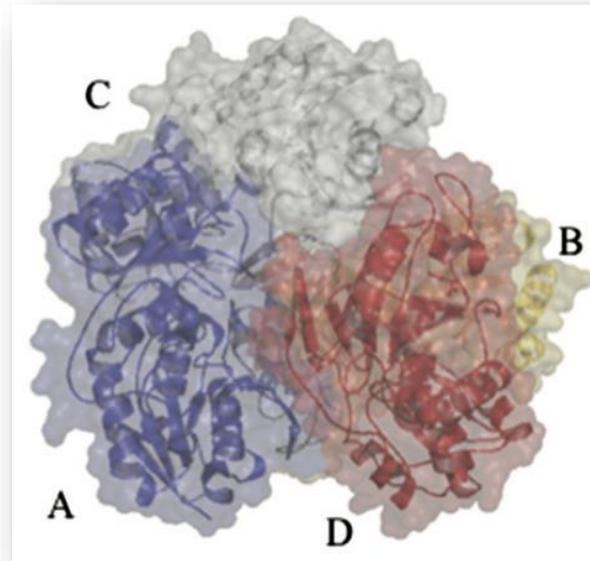
Edad

sexo

genética

Vía de administración

Formulación



Gaps

Uso de premedicación

Bernard L. Marini et al LEUKEMIA & LYMPHOMA
<https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1608530>

ORGANIZA



M E E
T I N G

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ASPARAGINASA



¿Cuándo aparece?

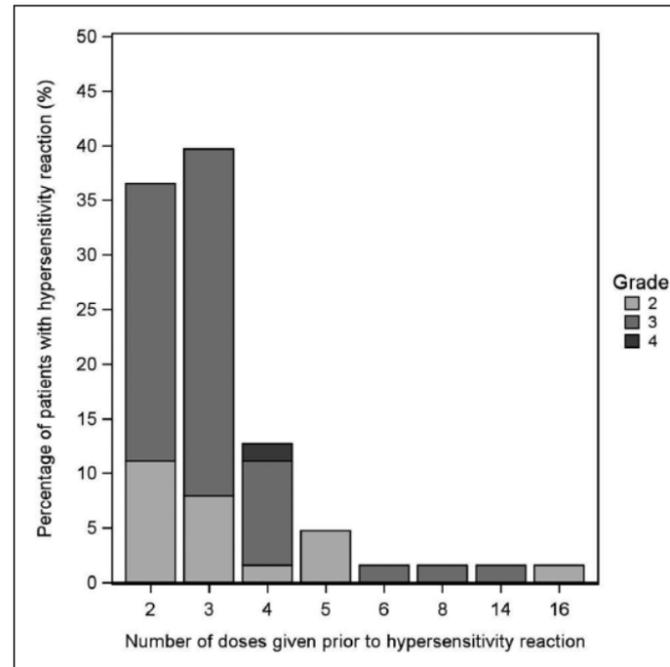
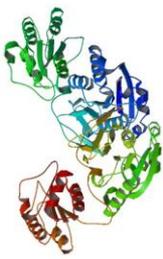


Figure 1. Distribution of reaction grade by number of PEG-asparaginase doses administered. Number of doses includes the dose that triggered the hypersensitivity reaction.

Emily K. Browne et al *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2018, Vol. 35(2) 103–109
© 2017 by Association of Pediatric Hematology/Oncology Nurses Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav hDttOpsl://1d0o.i.1o1rg7/71/01.10147374/
150423145747241178764188

ORGANIZA



M E E
T I N G

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ASPARAGINASA





1. Uso de Asparaginasa de E.Coli pegilada (PEG-ASP)

- *Justificación del cambio:*

En los grupos de riesgo intermedio (RI) y alto riesgo (AR) tratados con la Guía de Recomendación Terapéutica SEHOP/PETHEMA LAL 2013 hemos detectado una tasa elevada de **alergia a asparaginasa**. En estos pacientes, hemos hallado entre un **22 y un 25% de casos de alergia a asparaginasa**. En el grupo de riesgo estándar (RE), que no reciben la fase de intensificación prolongada con asparaginasa, los casos de alergia han sido del **10%**. Si se estima la incidencia de **inactivación silente (SI)**, probablemente **habría que añadir entre un 8-10% más**. La tasa tan elevada de alergias se debe con gran probabilidad a la utilización de la formulación nativa de *E. coli* en inducción y reinducción seguida de asparaginasa pegilada (PEG-ASP) en el mantenimiento o en los bloques de consolidación. Esta tasa tan elevada, siguiendo esta secuencia, también ha sido hallada por otros grupos cooperativos (Tong et al, Blood 2014) y debido a ella recomiendan la utilización de entrada de la formulación pegilada, menos inmunogénica.

ORGANIZA



M E E
T I N G

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ASPARAGINASA



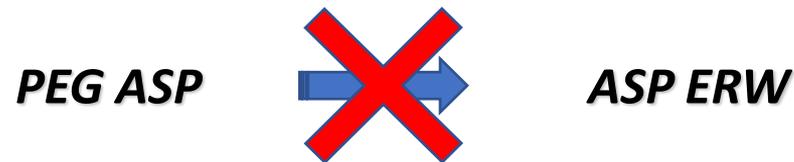
Permite identificar...



- *Inactivación silente*



- *allergic-like reactions*



ORGANIZA



M E E
T I N G

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ASPARAGINASA





SEHOP/PETHEMA

Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica de Nuevo Diagnóstico (para niños mayores de 1 año y menores de 19 años)

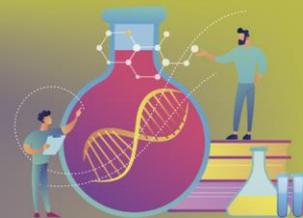
-Inactivación silente: consiste en la aparición de anticuerpos inactivadores de ASP que no se acompañan de reacción alérgica. Para su diagnóstico se precisaría la determinación seriada de niveles de asparaginasa, que debería ser superiores a 100 U/L.

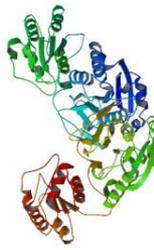
ORGANIZA



M E E
T I N G

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD ASPARAGINASA





Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation



Inge M. van der Sluis,^{1*} Lynda M. Vrooman,^{2*} Rob Pieters,³ Andre Baruchel,⁴ Gabriele Escherich,⁵ Nicholas Goulden,⁶ Veerle Mondelaers,⁷ Jose Sanchez de Toledo,⁸ Carmelo Rizzari,⁹ Lewis B. Silverman,² and James A. Whitlock¹⁰

with four doses of the native *E. coli* ASP product given at a dose of 10,000 U/m²). No allergic reactions were observed during the reinduction phase protocol II among the 66 investigated children but the target ASP activity level of ≥ 100 U/L was maintained for 14 days in only about 70% of the patients, with a rapid decline of ASP activity levels after 14 days in about 30% of patients, most probably because of the onset of *silent inactivation*.¹²

ORGANIZA



M E E
T I N G

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ASPARAGINASA



¿Cuándo monitorizar?

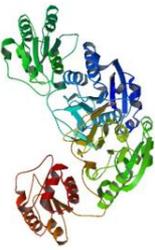
ORGANIZA



M E E
T I N G

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ASPARAGINASA





Presentación	Frecuencia	Determinación de niveles	Interpretación
PEG-aspasa	c/14 días	+7,+14	Se considerará inactivación con valores inferiores a 0.1 UI/mL el día 7 y/o 14
PEG-aspasa	c/4 semanas	Después de la dosis post-periodo ventana	Se considerará el cambio a otra presentación de aspasa en caso de un nivel único indetectable o dos por debajo del nivel óptimo (se consideraría lo mismo con el resto de esquemas con periodos prolongados)
E.coli-aspasa	2 veces/semana	+3	
E.coli-aspasa	c/7 días	+7	
Erwinia-aspasa	3 veces/semana	+2	

?

ORGANIZA



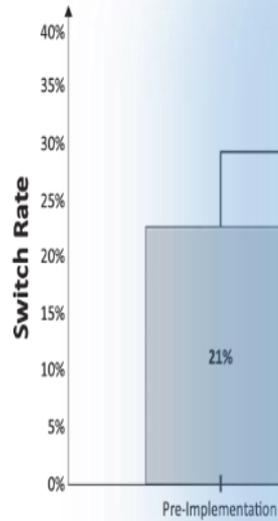
M E E
T I N G

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ASPARAGINASA





Uso de premedicación



Monitorización de niveles de ASP

umenta IS!!

Figure 4. PEG-Asparaginase to Erwinia Switch Rate.

Bernard L. Marini, Julia Brown Leukemia & Lymphoma, DOI: 10.1080/10428194.2019.1608530

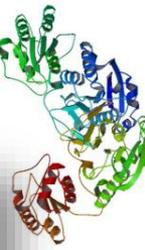
ORGANIZA



M E E
T I N G

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ASPARAGINASA





Open access

Review



Increasing completion of asparaginase treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL):



SU

Recommendations from the panel regarding TDM and premedication

And
Inge

- ▶ TDM should be undertaken in all patients treated with asparaginase.
- ▶ If TDM is undertaken, patients could also be premedicated.

Baruchel A, et al. ESMO Open 2020;5:e000977. doi:10.1136/esmooopen-2020-000977

ORGANIZA



M E E
T I N G

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD ASPARAGINASA

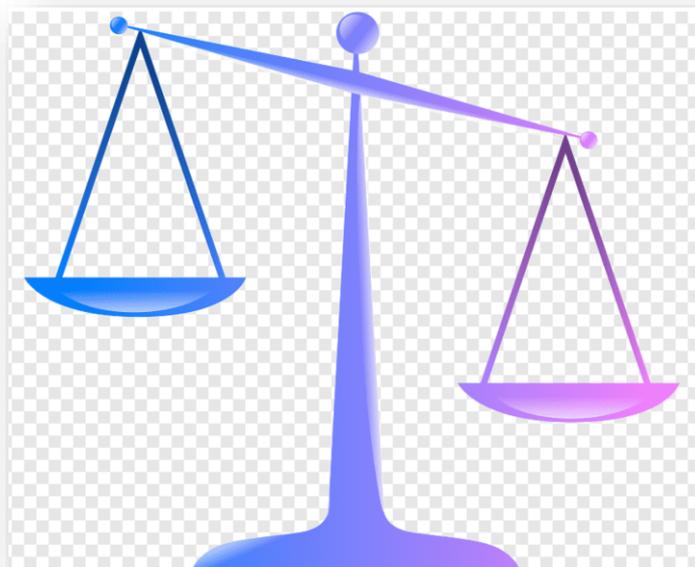




**Monitorización de
niveles de actividad
ASP**

Premedicación

Coste



**Evita IRR graves
ASP menos costosa
ASP sin desabastecimientos
ASP mejor dosificación
Menor tasa de recaídas**

Baruchel A, et al. ESMO Open 2020;5:e000977. doi:10.1136/esmooopen-2020-000977

ORGANIZA



M E E
T I N G

**MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ASPARAGINASA**



Resultados

ORGANIZA



M E E
T I N G

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ASPARAGINASA



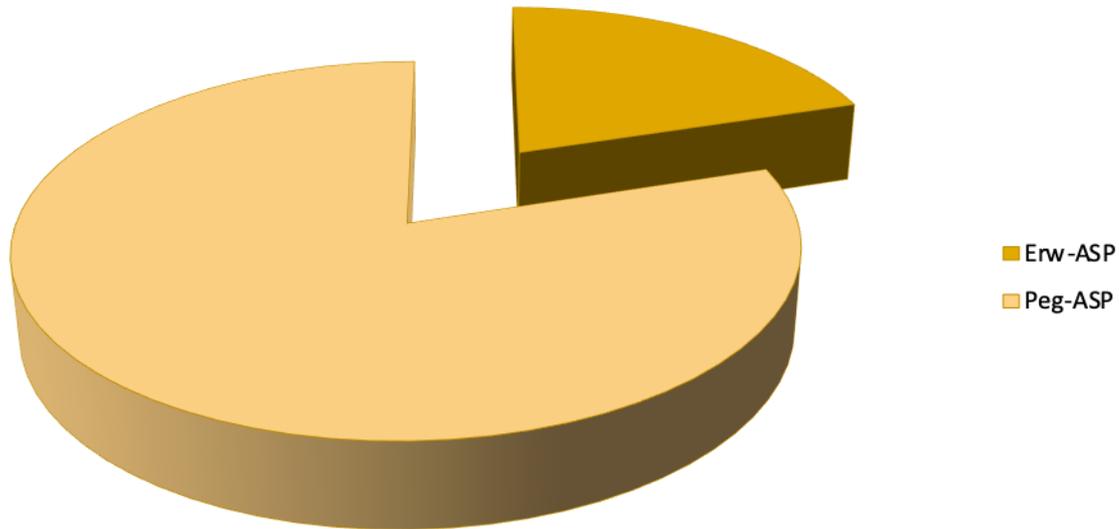
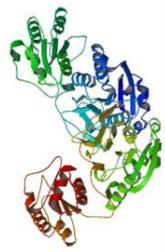
Actividad plasmática de la ASPasa

310 muestras

19 pacientes

17 Peg-ASP: 286,7 UI/L (87,8- 587,0)

2 Erw-ASP: 88,6 UI/L (16,3-385,0)



ORGANIZA

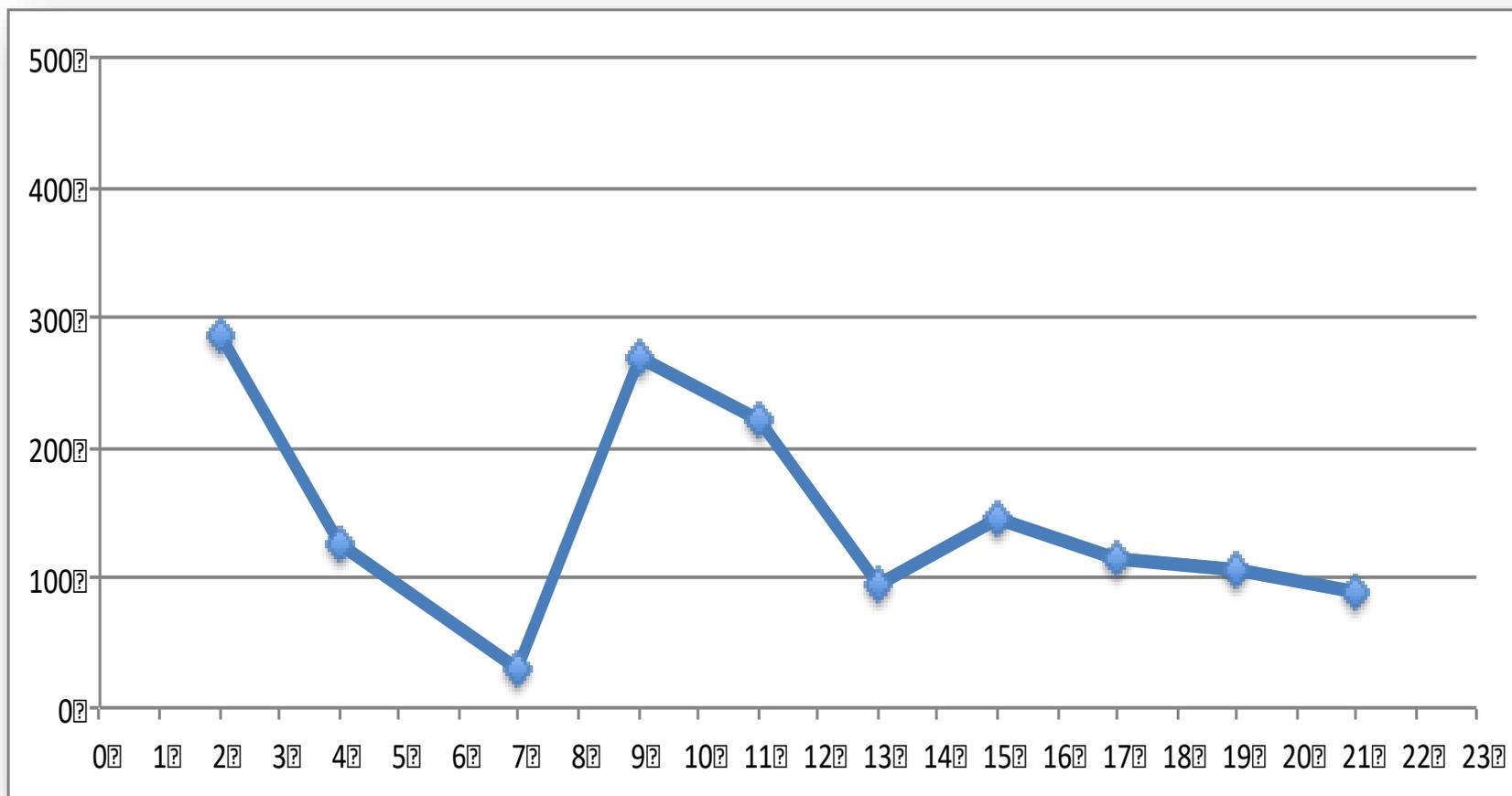
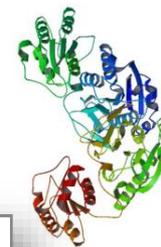


M E E
T I N G

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ASPARAGINASA



Actividad plasmática de la Erw-ASPasa



Viña Romero MM, et al. Actividad de *Erwinia*-asparaginasa tras reacción anafiláctica a Peg- asparaginasa. *An Pediatr (Barc)*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.03.013>

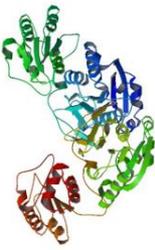
ORGANIZA



M E E
T I N G

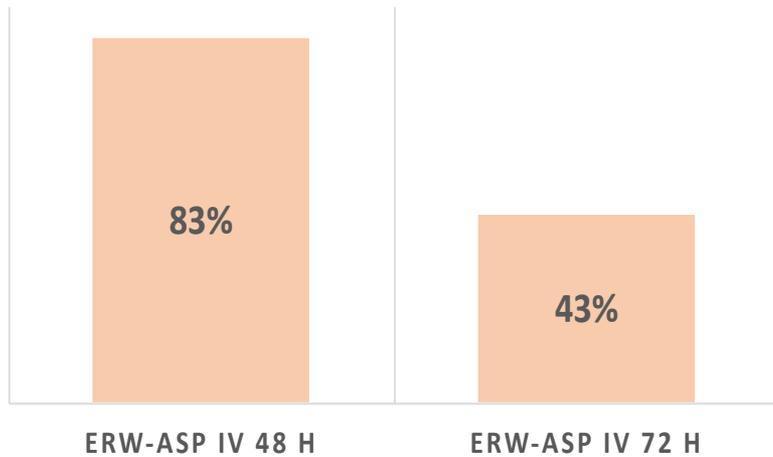
MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ASPARAGINASA





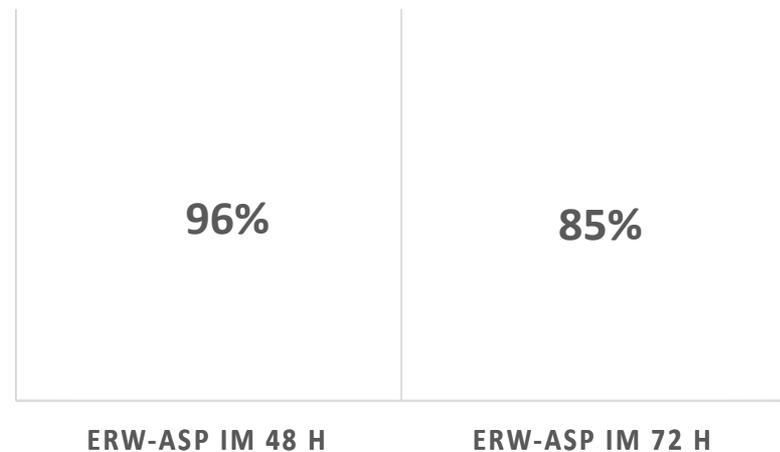
ASP-ERW IV

NIVELES >0,1 UI/ML



ASP-ERW IM

NIVELES >0,1 UI/ML



Marini, B. L., et al, P. W. (2017). *Catalyzing improvements in ALL therapy with asparaginase*. *Blood Reviews*, 31(5), 328–338. doi:10.1016/j.blre.2017.06.002

ORGANIZA



M E E T I N G

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD ASPARAGINASA



Caso clínico



Paciente varón 5 años

LLA tipo B, RE_{09/2017}

Protocolo LAL SEHOP- PETHEMA/13 (enmienda 2016)

Peg-asparaginasa:

Inducción IA 830 Uix2

Reinducción 860 Uix1

Fin tratamiento_{09/2019}

Respuesta completa

ORGANIZA



M E E
T I N G

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ASPARAGINASA



Julio 2020 control:



Neutropenia leve y trombopenia moderada → AMO → Recaída

Protocolo LLA recaída SEHOP-PETHEMA 2015:

10.6.1 Esquema del tratamiento de los pacientes de RE (SR-A)

Sem.	1	5	9	13	16	19	22	25	28	29	131
									RAD		
	SIA		SCA1	SCA2	SCA3	SCA4	SCA5	SCA6	SCA7	SMA // 131	
		↓			•	TPH					

Flecha (*), aspirado medular al inicio de la semana 5 (día +29) con evaluación de la remisión citológica y ERM; (•) si $ERM \geq 10^{-3}$ en el día +29; ERM, enfermedad residual mínima; RAD, radioterapia si indicada; SIA, curso de inducción ALL-REZ BFM; SCA 1-7, cursos de consolidación ALL-REZ BFM; TPH, trasplante hematopoyético.

ORGANIZA



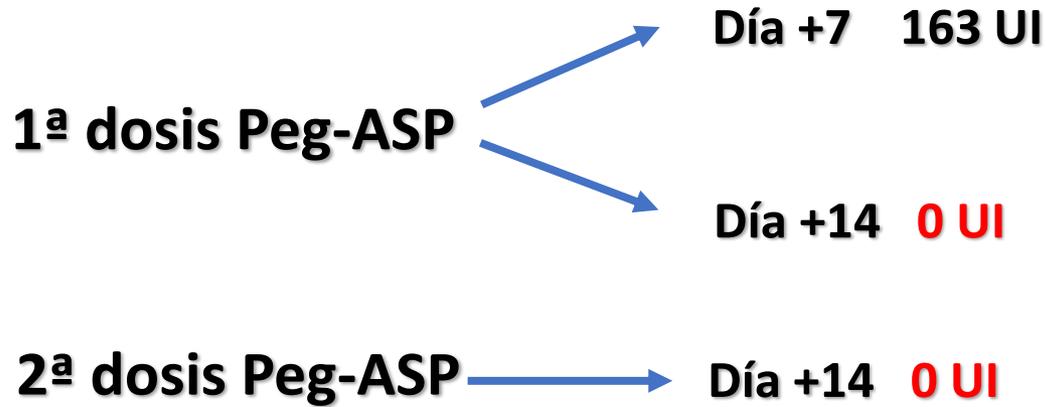
M E E
T I N G

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ASPARAGINASA





Bloque SIA



Bloque SCA1



ORGANIZA

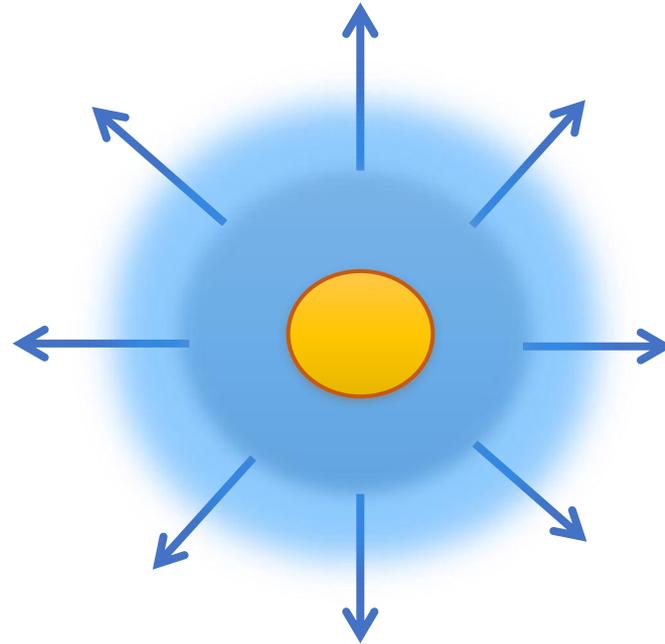


M E E
T I N G

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ASPARAGINASA



¿Es difícil hacer esto?



Ruth nos lo desvelará en un momento!

ORGANIZA



M E E
T I N G

MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ASPARAGINASA





¡Muchas gracias!

ORGANIZA



M E E
T I N G

**MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ASPARAGINASA**

